

Rec'd PCT/PTO 10 JAN 2005

PCT/JP 03/08751

#2

10/520809

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

10.07.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
いる事項と同一であることを証明する。  
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2002年 7月11日

出願番号  
Application Number: 特願2002-202657  
[ST. 10/C]: [JP 2002-202657]

REC'D 29 AUG 2003  
WIPO PAT

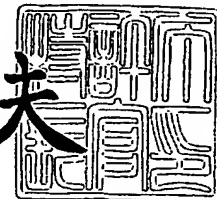
出願人  
Applicant(s): 東レ株式会社

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 8月14日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特2003-3065531

【書類名】 特許願  
【整理番号】 66L01090-A  
【提出日】 平成14年7月11日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 C07B 47/00  
【発明者】  
    【住所又は居所】 神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会社基礎研  
                                究所医薬研究所内  
    【氏名】 河合 孝治  
【発明者】  
    【住所又は居所】 神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会社基礎研  
                                究所医薬研究所内  
    【氏名】 斎藤 顕直  
【発明者】  
    【住所又は居所】 神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会社基礎研  
                                究所医薬研究所内  
    【氏名】 鈴木 知比古  
【発明者】  
    【住所又は居所】 神奈川県横浜市磯子区洋光台5-4-23-401  
    【氏名】 鈴木 勉  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000003159  
    【住所又は居所】 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号  
    【氏名又は名称】 東レ株式会社  
    【代表者】 榊原 定征  
    【電話番号】 03-3245-5648  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 005186  
    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【物件名】 図面 1

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 悪心・嘔吐の治療または予防剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

オピオイド  $\delta$  アンタゴニストを有効成分とする悪心・嘔吐の治療または予防剤

。

【請求項 2】

治療または予防の対象がオピオイド  $\mu$  アゴニストにより誘発される悪心・嘔吐である請求項 1 記載の悪心・嘔吐の治療または予防剤

【請求項 3】

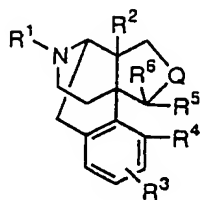
オピオイド  $\mu$  アゴニストがモルヒネであることを特徴とする請求項 2 記載の悪心・嘔吐の治療または予防剤。

【請求項 4】

オピオイド  $\delta$  アンタゴニストが、

一般式 (I)

【化 1】



(I)

[式中R<sup>1</sup>は水素、炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 4 から 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 5 から 7 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 6 から 12 のアリール、炭素数 7 から 13 のアラルキル、炭素数 3 から 7 のアルケニル、フラニルアルキル (ただしアルキル部の炭素は 1 から 5 である)、またはチオフェニルアルキル (ただしアルキル部の炭素は 1 から 5 である) を表し、

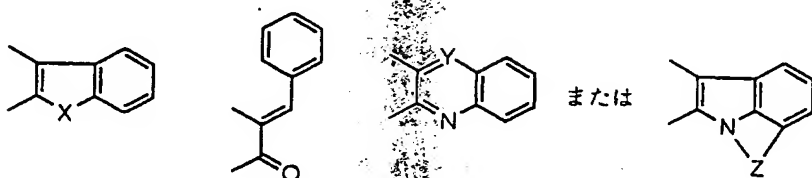
R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は相互に独立して水素、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 3 から 5 のアルケニルオキシ、炭素数 7 から 16 のアラルキルオキシ、炭素数 7

から16のアリールアルケニロキシ、炭素数2から6のアルカノイロキシ、炭素数4から6のアルケノイロキシ、炭素数7から16のアリールアルカノイロキシ、または炭素数2から10のアルキルオキシアルコキシを表し、

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>は結合して-O-、-S-、-CH<sub>2</sub>-を表すか、相互に独立して、R<sup>4</sup>が水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、または炭素数2から6のアルカノイロキシを、R<sup>5</sup>が水素を表し、R<sup>6</sup>は、水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数2から6のアルケニル、炭素数7から16のアリールアルキル、炭素数7から16のアリールアルケニル、炭素数1から5のヒドロキシアルキル、炭素数2から12のアルコキシアルキル、COOH、炭素数2から6のアルコキシカルボニルを表し、

-Q-は、

【化2】



(ここでXは酸素、硫黄、CH=CHまたはNR<sup>7</sup> (R<sup>7</sup>は水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数3から5のアルケニル、炭素数7から13のアリールカルボニル、炭素数1から5のアルキルスルホニル、炭素数6から12のアリールスルホニル、炭素数7から13のアラルキルスルホニル、炭素数7から16のアラルキル、炭素数7から16のアリールアルケニル、または炭素数2から6のアルカノイルを表す)、YはNまたはCH、Zは2から5の炭素原子よりなる架橋 (ただし、そのうち1以上の炭素が窒素、酸素、硫黄で置き換わっていてもよい) を表す (ただし、該骨格炭素2から3を含む、炭素数5から12の芳香環またはヘテロ芳香環、炭素数5から9のシクロアルキル環が縮合していてもよく、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、炭素数1から5のアルキル、ヒドロキシ、オキソ、炭素数1から5のアルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、炭素数1から5のヒドロキシアルキル、イソチオシアナト、SR<sup>8</sup>、SOR<sup>8</sup>、SOOR<sup>8</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sup>8</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>COOR<sup>8</sup>、SOONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>N(R<sup>9</sup>)COR<sup>10</sup>

(ここで $r$ は0から5の整数を表し、 $R^8$ は炭素数1から5のアルキルを表し、 $R^9$ 、 $R^{10}$ は互いに独立に水素、炭素数1から5のアルキル、または炭素数4から7のシクロアルキルアルキルを表す。の中から選ばれる1以上の置換基により置換されていてもよい) ) ] で示されるモルヒナン誘導体、またはその薬理学的に許容される酸付加塩である請求項1の悪心・嘔吐の治療または予防剤。

## 【請求項5】

一般式 (I) において-Qが

## 【化3】

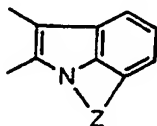


(Xは前記定義に同じ、該構造は前記の置換体を含む) である、請求項4の悪心・嘔吐の治療または予防剤。

## 【請求項6】

一般式 (I) において-Qが

## 【化4】



(Zは前記定義に同じ、該構造は前記の置換体を含む) である、請求項4の悪心・嘔吐の治療または予防剤。

## 【請求項7】

一般式 (I) において、 $R^4$ 、 $R^5$ が結合して-O-である、請求項4の悪心・嘔吐の治療または予防剤。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

## 【発明の属する技術分野】

本発明は、オピオイド $\delta$ 拮抗薬を有効成分とする悪心・嘔吐の治療または予防薬、特にオピオイド $\mu$ 作動薬の誘発する悪心・嘔吐の治療または予防薬に関する。

### 【0002】

#### 【従来の技術】

オピオイド鎮痛薬、制がん薬などの催吐作用を有する薬物の投与によって生ずる悪心・嘔吐は患者にとって最も苦痛な副作用のひとつである。鎮痛薬モルヒネはがん疼痛等を示す患者に繁用されているが、頻度の高い副作用として悪心・嘔吐が知られている。このモルヒネによる悪心・嘔吐に対しては、D2拮抗薬、5-HT3拮抗薬を含むいずれの制吐薬も有効性が明確であるとはいえないため、鎮痛薬として十分なモルヒネ投与量を確保できないことが多く、患者のQOL(Quality of Life)を低下させる要因となっている。ところで、オピオイド受容体には $\mu$ 、 $\delta$ 、 $\kappa$ の3種が存在し、オピオイド $\mu$ 作動薬であるモルヒネによる悪心・嘔吐は、 $\mu$ 受容体拮抗薬であるナロキソン等で抑制しうることが報告されている。しかし、同時に主作用である鎮痛作用が阻害されてしまうため、 $\mu$ 受容体拮抗薬自身のモルヒネの誘発する悪心・嘔吐の治療薬としての臨床上的意義は低い。これに対し、オピオイド $\delta$ 拮抗薬はモルヒネの鎮痛作用をほとんど阻害しないことが知られているが、モルヒネの誘発する悪心・嘔吐に対する治療または予防効果については、これまでなんら開示されてはいない。また、 $\delta$ 拮抗薬の用途としてUS 5352860にはオピオイドにより発現する依存や耐性の改善効果が、WO 9513071, WO 9107966, WO 9517189には免疫調節、免疫抑制、リウマチ治療用途が、US 5411965にはコカイン依存の治療用途が、WO 9414445には鎮咳用途がそれぞれ開示されているが、本発明になる悪心・嘔吐に対する治療または予防効果についてはなんら開示されてはいない。

### 【0003】

ちなみに、5-HT3拮抗薬が制がん薬の嘔吐に著効を示すことが見出され、現在広く用いられているが、近年、5-HT3拮抗薬は制がん薬投与後2日から数日間にわたって生ずる遅発性嘔吐に対しては有効性に乏しいことが明らかとなり、新たな問題となっている。また、近年タキキニン拮抗薬の悪心・嘔吐の治療効果も報

告されているが、未だ実用には至っておらず、依然として優れた悪心・嘔吐の治療または予防薬の開発が望まれている。

# 【0004】

## 【発明が解決しようとする課題】

本発明は催吐作用を有する薬物が惹起する嘔吐に対して広く適用できる医薬を提供することを目的とするものである。

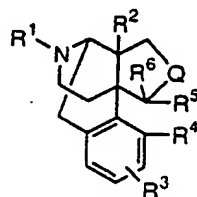
# 【0005】

## 【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記事情に鑑み鋭意研究を重ねた結果、予想外にもオピオイド拮抗薬、特に一般式 (I)

# 【0006】

## 【化5】



(I)

【式中R<sup>1</sup>は水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数5から7のシクロアルケニルアルキル、炭素数6から12のアリール、炭素数7から13のアラルキル、炭素数3から7のアルケニル、フアニルアルキル（ただしアルキル部の炭素は1から5である）、またはチオフェニルアルキル（ただしアルキル部の炭素は1から5である）を表し、

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は相互に独立して水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数3から5のアルケニルオキシ、炭素数7から16のアラルキルオキシ、炭素数7から16のアリールアルケニルオキシ、炭素数2から6のアルカノイロキシ、炭素数4から6のアルケノイロキシ、炭素数7から16のアリールアルカノイロキシ、または炭素数2から10のアルキルオキシアルコキシを表し、

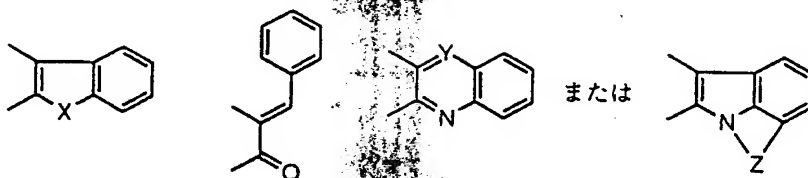
R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>は結合して-O-、-S-、-CH<sub>2</sub>-を表すか、相互に独立して、R<sup>4</sup>が水素、ヒド



ロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、または炭素数2から6のアルカノイロキシを、 $R^5$ が水素を表し、 $R^6$ は、水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数2から6のアルケニル、炭素数7から16のアリールアルキル、炭素数7から16のアリールアルケニル、炭素数1から5のヒドロキシアルキル、炭素数2から12のアルコキシアルキル、 $COOH$ 、炭素数2から6のアルコキシカルボニルを表し、 $-Q-$ は、

【0007】

【化6】



(ここでXは酸素、硫黄、 $CH=CH$ または $NR^7$  ( $R^7$ は水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数3から5のアルケニル、炭素数7から13のアリールカルボニル、炭素数1から5のアルキルスルホニル、炭素数6から12のアリールスルホニル、炭素数7から13のアラルキルスルホニル、炭素数7から16のアラルキル、炭素数7から16のアリールアルケニル、または炭素数2から6のアルカノイルを表す)、YはNまたはCH、Zは2から5の炭素原子よりなる架橋(ただし、そのうち1以上の炭素が窒素、酸素、硫黄で置き換わっていてもよい)を表す(ただし、該骨格炭素2から3を含む、炭素数5から12の芳香環またはヘテロ芳香環、炭素数5から9のシクロアルキル環が縮合していてもよく、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、炭素数1から5のアルキル、ヒドロキシ、オキシ、炭素数1から5のアルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、炭素数1から5のヒドロキシアルキル、イソチオシアナト、 $SR^8$ 、 $SOR^8$ 、 $SOOR^8$ 、 $(CH_2)_rOR^8$ 、 $(CH_2)_rCOOR^8$ 、 $SOONR^9R^{10}$ 、 $CONR^9R^{10}$ 、 $(CH_2)_rNR^9R^{10}$ 、 $(CH_2)_rN(R^9)COR^{10}$  (ここでrは0から5の整数を表し、 $R^8$ は炭素数1から5のアルキルを表し、 $R^9$ 、 $R^{10}$ は互いに独立に水素、炭素数1から5のアルキル、または炭素数4から7のシクロアルキルアルキルを表す))の中から選ばれる1以上の置換基により置換

されていてもよい) ] で示されるモルヒナン化合物が悪心・嘔吐の予防または治療薬として使用しうることを見出し、本発明を完成するに至った。この他オピオイド拮抗薬としては、WO 9118901, WO 9301186, WO 9315062, WO 9504051, WO 9602545, WO 9636620, WO 9710216, WO 9710230, WO 9933806, WO 0146191, US 5298622等に記載の化合物も知られており、同様に本発明の治療または予防薬として利用しうる。

#### 【0008】

##### 【発明の実施の形態】

本発明は、オピオイド拮抗薬を用いて実施しうるが、中でも一般式 (I) で示される化合物が好ましく用いられる。特に、一般式 (I) の化合物の中でも好ましい置換基として以下のものをあげることができる。

#### 【0009】

R<sup>1</sup>としては、水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数7から13のアラルキル、炭素数3から7のアルケニル、フアニルアルキル (ただしアルキル部の炭素は1から5である)、チオフェニルアルキル (ただしアルキル部の炭素は1から5である) が好ましく、中でも炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数3から7のアルケニルが好ましく、特にシクロプロピルメチル、アリルが好ましい。

#### 【0010】

R<sup>2</sup>としては、水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数7から16のアラルキルオキシ、炭素数2から6のアルカノイロキシが好ましく、特に水素、ヒドロキシ、メトキシ、ベンジロキシ、アセトキシが好ましい。

#### 【0011】

R<sup>3</sup>としては、水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数7から16のアラルキルオキシ、炭素数2から6のアルカノイロキシ、炭素数7から16のアリールアルカノイロキシが好ましく、特に水素、ヒドロキシ、メトキシ、ベンジロキシ、アセトキシ、ベンゾイロキシが好ましい。

#### 【0012】

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>としては、結合して-O-S-のものか、相互に独立して、R<sup>4</sup>が水素、

ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、または炭素数2から6のアルカノイロキシを、 $R^5$ が水素のものが好ましく、特に $R^4$ 、 $R^5$ が結合して-O-のものが好ましい。

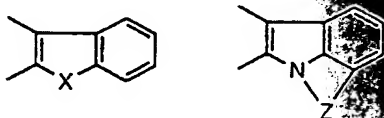
【0013】

$R^6$ は、水素、炭素数1から5のアルキル、COOH、炭素数2から6のアルコキシカルボニルのものが好ましく、特に水素、メチルが好ましい。

-Q-は、

【0014】

【化7】



で表される有機基が好ましい。

【0015】

Xとしては酸素、 $NR^7$ が好ましく、 $R^7$ は水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数2から6のアルカノイルが好ましく、特に水素、メチル、アセチルが好ましい。

【0016】

Zは2から5の炭素原子よりなる架橋（ただし、そのうち1以上の炭素が窒素、酸素、硫黄で置き換わっていてもよい）が好ましく、特に $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_2-O-$ 、 $-(CH_2)_2-S-$ 、 $-(CH_2)_2-NR^7-$ （ $R^7$ は水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数2から6のアルカノイルが好ましく、特に水素、メチル、アセチルが好ましい）が好ましい。

【0017】

また、有機基の置換基としてはベンゼン縮合環、ピリジン縮合環、シクロヘキサン縮合環、シクロペンタン縮合環、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、炭素数1から5のアルキル、ヒドロキシ、オキソ、炭素数1から5のアルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、炭素数1か

ら5のヒドロキシアシル、イソチオシアナト、 $SR^8$ 、 $SOR^8$ 、 $SOOR^8$ 、 $(CH_2)_rOR^8$ 、 $(CH_2)_rCOOR^8$ 、 $SOONR^9R^{10}$ 、 $CONR^9R^{10}$ 、 $(CH_2)_rNR^9R^{10}$ 、 $(CH_2)_rN(R^9)COR^{10}$  (ただし $r$ は0から5の整数を表し、 $R^8$ は炭素数1から5のアルキルを表し、 $R^9$ 、 $R^{10}$ は互いに独立に水素、炭素数1から5のアルキル、または炭素数4から7のシクロアルキルアルキルを表す) が好ましく、特にベンゼン縮合環、シクロヘキサン縮合環、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、メチル、ヒドロキシ、オキソ、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、ヒドロキシメチル、イソチオシアナト、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、メトキシメチル、メトキシカルボニル、メトキシカルボニルメチル、スルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジメチルカルバモイル、ジメチルアミノ、ジメチルアミノメチル、アミノが好ましい。もちろん無置換のものも好ましいもののひとつである。しかしながら、もちろん本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 【0018】

薬理学的に好ましい酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、グルタル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マンデル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、フタル酸塩等の有機カルボン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等の有機スルホン酸塩等があげられ、中でも、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩等が好ましく用いられるが、これもまたこれらに限られるものではない。

#### 【0019】

また、本発明の一般式(I)の化合物は、例えばWO 9414445, WO 9711948, WO8900995, WO 9531463等に記載された方法で製造することができる。

#### 【0020】

一般式(I)に代表されるオピオイド $\delta$ 拮抗薬が、制吐作用を有することは文献(Eur. J. Pharmacol. 374 (1999) 77-84)に記載の方法を用いて確認することができるが、必ずしも本発明に限定されるものではない。

## 【0021】

また、一般式 (I) に代表されるオピオイド拮抗薬は、毒性が低く、安全である。従って、哺乳動物（例えば、ハムスター、ネコ、フェレット、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒトなど）に対する、嘔吐抑制剤として有用である。嘔吐には、悪心、吐き気および嘔吐が含まれる。また、嘔吐には急性嘔吐、遅延嘔吐および前駆嘔吐が含まれる。

本発明で用いるオピオイド拮抗薬は、癌の治療のための放射線療法、毒物、毒素、代謝障害（例、胃炎）、妊娠によるつわり、回転性めまい、動揺病（例、乗物酔い等）、術後症、胃腸障害、胃腸運動低下、内臓痛（例、心筋梗塞、腹膜炎）、偏頭痛、頭蓋間圧上昇、高山病のような頭蓋間圧下降などにより引き起こされる嘔吐の抑制に有用である。特に、以下に示す催吐作用を有する薬物により惹起される嘔吐の抑制に極めて有用である。(1) 制癌剤（抗腫瘍薬）：例えばシクロホスファミド、カルムスチン、ロムスチン、クロランブシル、ブスルファン、メルファラン、メクロレタミン、ビンカアルカロイド類（例、エトポサイド、ビンブラスチン、ビンクリスチン等）、麦角アルカロイド類（例、麦角アルカロイド、プロモクリプチン等）、フマギリン誘導体（例、(3R, 4S, 5S, 6R)-5-メトキシ-4-[(2R, 3R)-2-メチル-3-(3-メチル-2-ブテニル)オキシラニル]-1-オキスズピロ[2, 5]オクト-6-イル（クロロアセチル）カルバメート等）、メソボルキセート、エメチン、ムスチン、シスプラチン、ダカルバジン、プロカルバジン、ダクチノマイシン、ドキソルビシン、マイトマイシンC、ブレオマイシン、アスパラギナーゼ、ダウノルビシン、フロクスウリジン、シタラビン、フルオロウラシル、メルカプトプリン、ミトーテン、プロカルバジン、ストレプトゾシン、タモキシフェン、チオグアニン、ブスルファン等、(2) 抗生物質：例えばエリスロマイシンまたはその誘導体（例、エリスロマイシンA, B, CまたはDなどのエリスロマイシンまたはその誘導体（例、N-デメチル-N-イソプロピル-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA-6, 9-ヘミアセタールなど）、クラリスロマイシン等）、アミノグリコシド（例、スプレプトマイシン、ネオマイシン、ゲンタマイシン等）、アクチノマイシン、アドリ

アマイシン、シクロヘキシミド等、(3)モルヒネもしくはその誘導体またはその塩(例、モルヒネまたはその塩などのオピオイド鎮痛剤、アポモルフィンまたはその塩などの男性勃起不全(インテナス)治療薬およびパーキンソン病治療薬(ドーパミンD2受容体作動薬)等)、(4)その他、オピエート受容体作動薬などの下痢治療剤(例、ロペラミド)、抗新生物薬(例、ヒドロキシウレア)、ホスホジエステラーゼIV阻害剤などの抗喘息薬(例、ロリプラム)、ヒスタミン、ピロカルピン、プロトペラトリン、レボドパ、テオフィリン、ヒドロキシカルバミド、チオテパ、カルボプラチン、エビルピシン等 催吐作用を有する薬物には上記した物質が数種(好ましくは2-3種)組み合わせられた薬剤も含む。本発明で用いられるオピオイド拮抗薬は上記したなかでもオピオイド $\mu$ アゴニストにより誘発される嘔吐に有効に用いられ、モルヒネまたはその塩などのオピオイド鎮痛剤、オピエート受容体作動薬などの下痢治療剤(例、ロペラミド)特にモルヒネもしくはその誘導体またはその塩に起因する嘔吐に対して用いるのが好ましい。

#### 【0022】

本発明の悪心・嘔吐の治療または予防剤を医薬品として臨床で使用する際には、(1)一般式(I)に代表されるオピオイド拮抗薬と催吐作用を有する薬物を含有する医薬組成物、(2)一般式(I)に代表されるオピオイド拮抗薬と催吐作用を有する薬物とが別個に製剤化されたもののいずれも含まれる。本発明の医薬は、一般式(I)に代表されるオピオイド拮抗薬、および催吐作用を有する薬物の有効成分を、別々にあるいは同時に、そのままもしくは薬学的に許容されうる担体などと混合し、たとえば、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤などの固形製剤、シロップ剤、乳剤、注射剤(皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、点滴法を含む)などの液剤、舌下錠、パッチ剤、トローチ剤、マイクロカプセル等の徐放性製剤、口腔内速崩壊剤、坐剤として経口または非経口的に投与することができる。上記薬学的に許容されうる担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、

甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。上記賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムなどが挙げられる。

上記滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。上記結合剤の好適な例としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、ゼラチンなどが挙げられる。上記崩壊剤の好適な例としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムなどが挙げられる。上記溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、生理食塩水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。上記溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。上記懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン、などの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。上記等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。上記緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。上記防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。上記抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩

、アスコルビン酸などが挙げられる。

### 【0023】

これら剤型は、公知の製剤技術によって製造することができる。投与量は患者の症状や年齢、体重、投与方法に応じて適宜選択されるが、成人に対する有効成分は1日0.1 $\mu$ gから10g好ましくは1 $\mu$ gから1gであり、それぞれ1回または数回に分けて投与することができる。

### 【0024】

本発明の医薬は上記した成分に加えさらに嘔吐の可能性減少、嘔吐の予防、制吐作用の増強の目的で自律神経応答阻害剤、抗ドーパミン作用剤、セロトニン拮抗剤〔例、オンダンセトロン (Ondansetron(Zofran)) またはその徐放性製剤 (ゾフラン ジディス (Zofran Zydis))、グラニセトロン (granisetron (Kytril))、アザセトロン (azasetron (Serotone))、ラモセトロン (ramosetron (Nasea))、メトクロプラミド (metoclopramide (Primperan)) またはその徐放性製剤 (プラミジン (Pramidin))、トロピセトロン (tropisetron (Novoban))、モサプリド (Mosapride (Gasmotin))、およびドラセトロン (Dolasetron (Anemet)) 等。その他、パロノセトロン (palonosetron (RS-42358-197))、イタセトロン (Itasetron (U-98079A))、インジセトロン (Indisetron (N-3389))、KAE-393、R-ザコプリド (S L-920241)、レリセトロン (F-0930-RS)、E-3620、Ro-93777等]、ヒスタミン拮抗剤、副交感神経抑制剤、制吐剤〔例、メトピマジン、トリメトベンザミド、塩酸ベンズキナミン、塩酸ジフェニトールなど〕、糖質ステロイド〔例、酢酸コルチゾン (Cortone)、ヒドロコルチゾン (Cortril, Hydrocorton) またはそのリン酸ナトリウム塩 (Hydrocortisone soluble)、デキサメタゾン (Corson, decadron、Decadron S) またはその酢酸塩 (デカドロン A 水性懸濁注射液など)、リン酸ナトリウム塩 (Decadron、デカドロン注射液、デカドロン S) もしくは硫酸ナトリウム塩 (デキサ・シェロソン注、デキサ・シェロソン注 B)、ベタメタゾン (Rinderon, Betonelan) またはそのリン酸ナトリウム塩 (Rinderon) もしくは酢酸塩 (リンデロン懸濁)、プレドニゾン (Predonine、プレドニゾン錠など) またはその酢酸塩 (Predonine soluble) もしくはリン酸ナトリウム塩 (ドージロン注)、酢酸ブチル塩 (コーデルコートン) もしくはコハク酸ナトリウ



ム塩（水溶性プレドニン）、メチルプレドニゾロン（Medrol）またはその酢酸塩（Depo-Medrol）もしくはコハク酸ナトリウム塩（Sol-Medrol）、酢酸トリアムシノロン（Kenacort）、その他のグルココルチコイド活性を持つステロイドなどの副腎皮質ステロイドまたはその塩、クロールプロマジンなどの精神安定剤、トランキライザー等が含まれていてもよい。特に、オンダンセトロンなどのセロトニン拮抗剤および／またはデキサメタゾンまたはその酢酸塩、リン酸ナトリウム塩もしくは硫酸ナトリウム塩などの糖質ステロイドを組み合わせる用いることにより一般式（I）に代表されるオピオイドδ拮抗薬の制吐作用が増強する場合があり、好ましく使用される。すなわち、本発明の医薬には（1）一般式（I）に代表されるオピオイドδ拮抗薬、催吐作用を有する薬物およびセロトニン拮抗剤とを組み合わせるなる医薬、（2）一般式（I）に代表されるオピオイドδ拮抗薬、催吐作用を有する薬物および糖質ステロイドとを組み合わせるなる医薬、（3）一般式（I）に代表されるオピオイドδ拮抗薬、催吐作用を有する薬物、セロトニン拮抗剤および糖質ステロイドとを組み合わせるなる医薬を包含する。

#### 【0025】

本発明の医薬を投与するに際しては、同時期に投与してもよいが、催吐作用を有する薬物を先に投与し、嘔吐発症前もしくは発症後に一般式（I）に代表されるオピオイドδ拮抗薬を投与してもよいし、一般式（I）に代表されるオピオイドδ拮抗薬を先に投与し、その後で催吐作用を有する薬物を投与してもよい。時間差をおいて投与する場合、時間差は投与する有効成分、剤形、投与方法により異なるが、例えば、催吐作用を有する薬物を先に投与する場合、催吐作用を有する化合物を投与した後1分-3日以内、好ましくは10分-1日以内、より好ましくは15分-1時間以内に一般式（I）に代表されるオピオイドδ拮抗薬を投与する方法が挙げられる。一般式（I）に代表されるオピオイドδ拮抗薬を先に投与する場合、一般式（I）に代表されるオピオイドδ拮抗薬を投与した後、1分-1日以内、好ましくは10分-6時間以内、より好ましくは15分から1時間以内に催吐作用を有する化合物を投与する方法が挙げられる。本発明の医薬にセロトニン拮抗剤および／または糖質ステロイドを組み合わせる併用する場合、セロトニン拮抗剤および／または糖質ステロイドは一般式（I）に代表されるオピオイドδ

拮抗薬と同時期に投与してもよいが、異なる時期に投与してもよい。時間差をおいて投与する場合、例えば催吐作用を有する薬物を先に投与する場合、催吐作用を有する化合物を投与した後、1分-3日以内、好ましくは10分-1日以内、より好ましくは15分-1時間以内に投与する方法が挙げられる。

#### 【0026】

以下に、参考例および実施例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明は実施例により限定されるものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

#### 【0027】

##### 【実施例】

##### 参考例1 NTI (Naltrindole) の製造

ナルトレキソン塩酸塩 (150 g) をエタノール (2.5 L) に懸濁し、フェニルヒドラジン (45.1 g)、メタンスルホン酸 (382 g) を加え、2時間加熱還流した。室温まで冷却し、一夜放置したところ固体が析出した。この固体を濾取し、少量のエタノールで洗浄した (粗収量 156.87 g, 77%)。この粗生成物をメタノール (4.3 L) に溶解し、約3 Lにまで濃縮した後、室温で晶析した (104.45 g, 52%)。母液から2晶 (33.92 g, 17%)、3晶 (9.10 g, 4.5%) を取り、計73%の収率で目的物を得た。 $\lambda_{\max}$  225, 282. EIMS  $m/z$  414 ( $M^+$ )。

##### 参考例2 17-(シクロプロピルメチル)-6,7-ジデヒドロ-4,5 $\alpha$ -エポキシ-8'-フルオロ-5',6'-ジヒドロ-4'-H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリノ[2',1':6,7]モルヒナン-3,14-ジオールの製造

ナルトレキソン塩酸塩、6-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリニル-1-アミン・メタンスルホン酸塩 (1.1 当量)、メタンスルホン酸 (2 当量) をエタノール中で混合し、加熱乾留した。放冷後、5%水酸化ナトリウム水溶液/クロロホルムで抽出した。濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトで精製して目的物のフリー体を得、メタノール中でメタンスルホン酸塩として単離した (収率 87%)。分解点 190-223°C、FAB MS 473 ( $M+H$ )<sup>+</sup>、元素分析、C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>2</sub> 1.4CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H 0.4 H<sub>2</sub>O C, H, N, S, F。

#### 【0028】

実施例1 モルヒネ誘発嘔気・嘔吐に対するNTI (Naltrindole) の抑制効果  
実験動物には雄性フェレットを用いた。嘔気および嘔吐の発現回数は、モルヒネを投与直後から1時間、目視観察により測定した。

【0029】

雄性フェレットにモルヒネ (0.1-3 mg/kg) を皮下投与すると、特に低用量側において顕著に嘔気および嘔吐を誘発した。

【0030】

次にモルヒネ (0.6 mg/kg) の嘔気および嘔吐誘発作用に対する、 $\delta$ 拮抗薬NTI (5 mg/kg) の30分前皮下投与の効果を検討した。NTIの投与によって、モルヒネ誘発嘔気・嘔吐は、1群8匹の個体すべてにおいて完全に抑制された。

【0031】

以上より、一般式(I)に代表されるオピオイド $\delta$ 拮抗薬がモルヒネ誘発嘔気・嘔吐に対して顕著な改善効果を有することが明らかとなった。

【0032】

【発明の効果】

本発明の悪心・嘔吐の治療または予防剤は、優れた悪心・嘔吐の治療または予防効果を有し、かつ副作用が少ない有用な医薬品として用いられる。

【図面の簡単な説明】

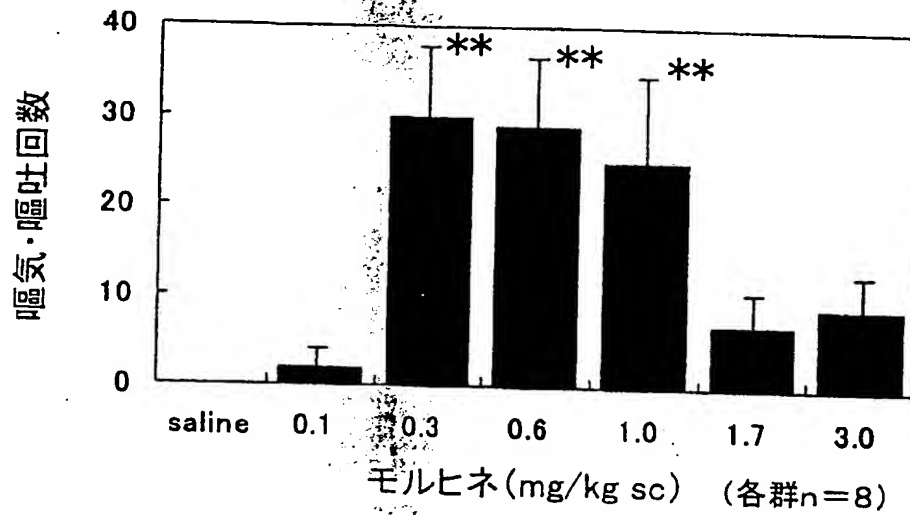
【図1】 フェレットにモルヒネを0.1-3 mg/kg皮下投与した時の嘔気・嘔吐の発現回数を示す。結果は全観察時間の30分毎における嘔気・嘔吐回数を平均値±標準誤差で示した。

【図2】 フェレットにおけるモルヒネ (0.6 mg/kg) 誘発性嘔気・嘔吐に対するNTI (5 mg/kg) の皮下投与効果を示す。結果は全観察時間の30分毎における嘔気・嘔吐回数を平均値±標準誤差で示した。

【書類名】図面

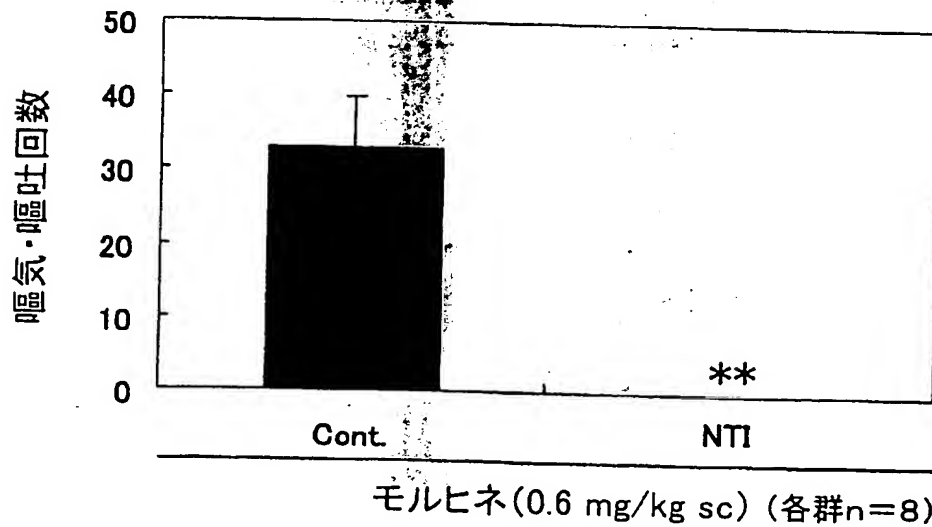
【図1】

【図1】モルヒネの嘔気・嘔吐誘発作用



【図2】

【図2】NTIの効果



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 催吐作用を有する薬物が惹起する嘔吐に対して広く適用できる医薬を提供すること。

【解決手段】 NTI (Naltrindole) に代表される  $\delta$  拮抗薬またはその薬理学的に許容される酸付加塩を有効成分として包含する悪心・嘔吐の治療または予防剤を提供した。

【選択図】 なし

特願 2002-202657

出願人履歴情報

識別番号

[000003159]

1. 変更年月日  
[変更理由]

住 所  
氏 名

1990年 8月29日

新規登録

東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号  
東レ株式会社

2. 変更年月日  
[変更理由]

住 所  
氏 名

2002年10月25日

住所変更

東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号  
東レ株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☒ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**